

アネレム静注用 50 mg に係る
医薬品リスク管理計画書

ムンディファーマ株式会社

アネレム静注用 50mg に係る

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	アネレム静注用 50mg	有効成分	レミマゾラムベシル酸塩
製造販売業者	ムンディファーマ株式会社	薬効分類	871119
提出年月日		令和5年10月2日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<u>低血圧</u>	<u>QT 延長</u>	なし
<u>徐脈</u>	<u>依存性</u>	
<u>呼吸抑制</u>	<u>ベンゾジアゼピン系薬剤長期 服用患者への投与</u>	
<u>覚醒遅延</u>		
<u>ショック、アナフィラキシー</u>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
<u>通常の医薬品安全性監視活動</u>
追加の医薬品安全性監視活動
<u>一般使用成績調査</u>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
<u>通常のリスク最小化活動</u>

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ムンディファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2020 年 1 月 23 日	薬 効 分 類	871119
再 審 査 期 間	8 年	承 認 番 号	30200AMX00031000
国際誕生日	2020 年 1 月 23 日		
販 売 名	アネレム静注用 50mg		
有 効 成 分	レミマゾラムベシル酸塩		
含 量 及 び 剤 形	1 バイアル中にレミマゾラムとして 50 mg （レミマゾラムベシル酸塩として 68.01 mg）を含有する注射剤		
用法及び用量	<導入> 通常、成人には、レミマゾラムとして 12 mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。 <維持> 通常、成人には、レミマゾラムとして 1 mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は 2 mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。 覚醒徴候が認められた場合は、最大 0.2mg/kg を静脈内投与してもよい。		
効能又は効果	全身麻酔の導入及び維持		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備 考			

変更の履歴
前回提出日： <u>令和4年1月27日</u>
変更内容の概要： 1. <u>「ショック、アナフィラキシー」を重要な特定されたリスクに追加した。</u> 2. <u>「ベンゾジアゼピン系薬剤長期服用患者への投与」を重要な潜在的リスクに追加した。</u> 3. <u>一般使用成績調査の実施状況を実施中に変更した。</u> 4. <u>通知に基づく様式変更（軽微な変更）</u>
変更理由： 1. <u>販売開始後に、本剤との関連が否定できないアナフィラキシー関連事象が報告されたため。</u> 2. <u>販売開始後に、ベンゾジアゼピン系薬剤を長期服用している患者において、本剤の効果が減弱したとの報告があるため。</u> 3. <u>最新の状況を反映するため。</u> 4. <u>通知に基づく様式変更</u>

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低血圧	
	重要な特定されたリスクとした理由： ● 国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験（ONO-2745-05 試験）において、低血圧が 5/300 例（1.7%）に発現した。重症度はいずれも軽度であった。また、同試験において、血圧低下が 66/300 例（22.0%）に発現した。重症度はいずれも軽度または中等度であった。 ● 他のベンゾジアゼピン系薬剤や麻薬性鎮痛剤などの中枢神経系抑制剤との併用により、本剤の作用が増強し、低血圧が発現するおそれがある。 ● 血圧低下から低血圧に至った場合に、速やかに適切な処置が行われなければ重篤な状態に陥る可能性が否定できない。 以上のことから、低血圧を重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 ➤ 一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において、低血圧の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「9.8 高齢者」及び「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

	【選択理由】 低血圧について、医療従事者に対して確実に情報提供するため。
徐脈	
	重要な特定されたリスクとした理由： ● 国内後期第Ⅱ相/Ⅲ相試験（ONO-2745-05 試験）において、徐脈 3/300 例（1.0%）、洞性徐脈 2/300 例（0.7%）が報告された。また、徐脈に含まれる事象（SMQ）として、心拍数減少 5/300 例（1.7%）及び第二度房室ブロック 1/300 例（0.3%）、も報告された。重症度はいずれも軽度か中等度であった。 ● 他のベンゾジアゼピン系薬剤や麻薬性鎮痛剤などの中枢神経系抑制剤との併用により、本剤の作用が増強し、徐脈などが発現するおそれがある。 以上のことから、徐脈を重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 ➤ 一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において、徐脈の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「9.8 高齢者」及び「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 徐脈（心拍数減少を含む）について、医療従事者に対して確実に情報提供するため。

呼吸抑制	
	重要な特定されたリスクとした理由： ● 国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験（ONO-2745-05 試験）において、呼吸抑制に関連する副作用として、舌根沈下 1/300 例（0.3%）が報告された。 ● 海外臨床試験（CNS7056-010 試験）において、因果関係は否定されているものの高度かつ重篤な有害事象として呼吸不全 2/62 例（3%）が報告された。 ● 他のベンゾジアゼピン系薬剤では呼吸抑制が認められている。 以上のことから、呼吸抑制を重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 ➤ 一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において、呼吸抑制の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 呼吸抑制について、医療従事者に対して確実に情報提供するため。
覚醒遅延	
	重要な特定されたリスクとした理由：

	● 国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験（ONO-2745-05 試験）において、本剤投与終了後 30 分以上経過しても開眼が認められなかった被験者は 27/300 例（9.0％）であり、内 17 例にフルマゼニルが投与された。また 2/300 例（0.7％）は覚醒遅延の副作用と判定され、重症度は高度、中等度各 1 例であった。 ● 他のベンゾジアゼピン系薬剤では覚醒遅延が認められている。 以上のことから、覚醒遅延を重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 ➤ 一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において、覚醒遅延の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項、並びに患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 覚醒遅延について、医療従事者に対して確実に情報提供するため。
<u>ショック、アナフィラキシー</u>	
	<u>重要な特定されたリスクとした理由：</u> <u>国内臨床試験において報告されなかったが、国内製造販売後（販売開始から 2023 年 1 月 22 日まで）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「アナフィラキシーショック」10 件、「アナフィラキシー反応」7 件、「アナフィラキシー様反</u>

	応」2件、「ショック」及び「アナフィラキシー様ショック」各1件で計21件のアナフィラキシー関連事象が集積されていることから、ショック、アナフィラキシーを重要な特定されたリスクに設定した。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後において、ショック、アナフィラキシーの発現状況を詳細に把握するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 ショック、アナフィラキシーについて、医療従事者に対して確実に情報提供するため。
重要な潜在的リスク	
QT 延長	
	重要な潜在的リスクとした理由： 海外臨床試験（CNS7056-010 試験）において、本剤群で QTcF 間隔の延長傾向が認められていること、また海外臨床試験（CNS7056-005 試験及び CNS7056-017 試験）において QTc 間隔への影響が十分な曝露量で検討されたとはいえないため、重要な潜在的リスクに設定した。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動

	● 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 ➤ 一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において、QT 延長の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 製造販売後の医薬品安全性監視活動から、リスク最小化活動が必要と判断される場合には設定する。
依存性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験（ONO-2745-05 試験）では認められなかったが、ベンゾジアゼピン系薬剤は薬物依存性を有することが知られているため、重要な潜在的リスクに設定した。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後において、依存性の発現状況を広く収集し監視するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】

	● 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 依存性について、医療従事者に対して確実に情報提供するため。
<u>ベンゾジアゼピン系薬剤長期服用患者への投与</u>	
	<u>重要な潜在的リスクとした理由：</u> <u>国内製造販売後（販売開始から 2023 年 1 月 22 日まで）において、ベンゾジアゼピン系薬剤を長期服用していた患者において、本剤の効果が認められなかった事例が 9 例集積されている。但し、その発現機序は不明のため、重要な潜在的リスクに設定した。</u>
	<u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u> 【内容】 ● <u>通常 of 医薬品安全性監視活動</u> 【選択理由】 <u>製造販売後において、ベンゾジアゼピン系薬剤長期服用患者における本剤の効果に関する情報を広く収集し監視するため。</u>
	<u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u> 【内容】 <u>なし</u> 【選択理由】 <u>製造販売後の医薬品安全性監視活動から、リスク最小化活動が必要と判断される場合には設定する。</u>

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
	【安全性検討事項】 低血圧、徐脈、呼吸抑制、覚醒遅延及びQT延長 【目的】 本剤の使用実態下における副作用発現状況の把握及び安全性に影響を及ぼすと考えられる要因を把握する。 【実施計画案】 調査期間：2021年2月1日～2028年1月22日（登録期間：2021年2月1日～2024年12月31日） 目標症例数：全身麻酔の導入又は維持の施行手術患者950例（安全性解析対象症例として910例） 実施方法：連続調査方式にて実施する。 観察期間：投与開始から回復室退室までを標準とする。（ただし回復室を使用しない場合は手術室退出までとする。） 【実施計画の根拠】 臨床試験（ONO-2745-05）において、安全性検討事項に関する副作用は、低血圧が5/300例（1.67％）に、血圧低下が66/300例（22.00％）に発現し、また徐脈が3/300例（1.00％）に、洞性徐脈が2/300例（0.67％）に発現した。徐脈に含まれる事象として、心拍数減少5/300例（1.67％）及び第二度房室ブロック1/300例（0.33％）が報告された。また、覚醒遅延2/300例（0.67％）、舌根沈下1/300例（0.33％）が報告された。なお、QT延長に関する副作用の発現はなかった。

	安全性検討事項に関する副作用のうち、最も発現頻度が低かった副作用は第二度房室ブロック及び舌根沈下であり、300 例中 1 例（0.33%）に発現した。0.33%で発現する副作用を 95%以上の確率で 1 例以上検出するためには、910 例以上必要であるため。安全性解析除外症例を考慮し、目標登録症例数は 950 例と設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・最終報告書作成時：調査対象症例のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・本剤投与による安全性検討事項のリスク因子が明らかになった場合には、リスク最小化策の変更要否を検討する。 ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。
--	--

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の実薬品安全性監視活動

自発報告、文献・学会情報、外国措置報告及び製造販売後調査などより報告される有害事象症例の評価。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6 ヶ月後	終了	作成済み (2021 年 3 月提出)
一般使用成績調査	950 例	・ 安全性定期報告時 ・ 最終報告書作成時	実施中	・ 安全性定期報告時 ・ 最終報告書作成時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヶ月後	終了